

AUS DEM INSTITUT FÜR KLINISCHE STRAHLENKUNDE
DER JOHANNES-GUTENBERG-UNIVERSITÄT MAINZ

DIE WERTIGKEIT DER LYMPHOGRAPHIE
UND EXPLORATIVEN LAPAROTOMIE
FÜR DIE STADIENEINTEILUNG UND
VERLAUFSKONTROLLE DER LYMPHOGRANULOMATOSE

INAUGURALDISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER WÜRDE DES DOKTORS DER MEDIZIN
DER JOHANNES-GUTENBERG-UNIVERSITÄT IN MAINZ
DEM FACHBEREICH MEDIZIN

VORGELEGT VON
HANS-DIETER GRÜNINGER
AUS RÜSSELSHEIM

MAINZ 1979

1980



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546305_0063

Aus dem Institut für Klinische Strahlenkunde
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Die Wertigkeit der Lymphographie
und explorativen Laparotomie
für die Stadieneinteilung und
Verlaufskontrolle der Lymphogranulomatose

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin

vorgelegt von
Hans-Dieter GrUninger
aus Rüsselsheim

Mainz 1979



Dekan: Prof. Dr. med. H. Leithoff

1. Gutachter: Prof. Dr. med. K. Hahn

2. Gutachter: Prof. Dr. med. R. Hülse

Tag der mündlichen Prüfung: 16. 1. 1980

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit
gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Problemstellung	3
III. Material und Methodik	4
1. Patientengut	4
2. Technik der Lymphographie	5
3. Beurteilung der Lymphographie	5
4. Klinische Untersuchung und Stadieneinteilung	7
5. Explorative Laparotomie und Splenektomie	7
6. Histologische Untersuchung des Gewebematerials	8
IV. Ergebnisse	10
1. Alters- und Geschlechtsverteilung	10
2. Histologie und Geschlechtsverteilung	11
3. Ergebnisse der Lymphographie	12
a) Beurteilung der Lymphographien	12
b) Änderung des klinischen Stadiums nach der Lymphographie	13
4. Ergebnisse der explorativen Laparotomie	14
a) Histologie der exstirpierten Lymphknoten	14
b) Übereinstimmung Lymphographie - Lymphknotenhistologie	15
c) Splenektomie: Lymphogranulomatosebefall der Milz	16
d) Splenektomie: Ergebnisse der histologischen Untersuchung der Milz	17
e) Splenektomie: Korrelation Milzgewicht - Milzbefall	18
f) Lymphogranulomatosebefall der Leber	19
5. Stadienänderung aufgrund der Ergebnisse der explorativen Laparotomie mit Splenektomie	20
6. Verlaufskontrollen durch Lymphographie-Spätaufnahmen	21
7. Ergebnisse von 7 Relymphographien	23
8. Komplikationen nach Laparotomie und Lymphographie	24
V. Diskussion	25
VI. Zusammenfassung	38
VII. Literaturverzeichnis	41

I. EINLEITUNG

Die Lymphogranulomatose (Synonym: M. Hodgkin) ist eine progrediente Erkrankung des lymphatischen Gewebes, die in ihrem Verlauf alle Organe des Körpers befallen kann und deren Ätiologie noch immer ungeklärt ist. Klinisch ist sie charakterisiert durch Lymphknotenschwellungen und periodisch auftretende entzündliche Allgemeinreaktionen. Pathologisch-anatomisch findet sich ein Granulationsgewebe, welches der Krankheit den Namen gegeben hat. Es vereinigt neoplastische (einkernige, atypische Retikulumzellen = Hodgkin-Zellen und mehrkernige, retikuläre Riesenzellen = Sternberg-Zellen) und reaktiv-entzündliche Elemente (Lymphozyten, Plasmazellen, Histiocyten, neutro- und eosinophile Granulozyten).

Die früher infauste Prognose dieser Erkrankung hat sich in den letzten 15 Jahren erheblich verbessert. Entscheidenden Anteil daran hatten zunächst Untersuchungsmethoden, welche zu einer eindeutigen klinischen Stadieneinteilung führten, und die in Verbindung mit einer neuen histologischen Klassifizierung eine bessere Einsicht in die Pathogenese der Lymphogranulomatose ermöglichten. Es konnte nachgewiesen werden, daß die Erkrankung unilokulär in einer Lymphknotenregion (supra- oder infradiaphragmal) beginnt und sich zunächst lymphogen auf benachbarte Lymphknotenstationen ausbreitet; später auch hämatogen auf weiter entfernte Lymphknotenregionen bzw. Organe. Diese Erkenntnis liegt der auf der Konferenz von Rye 1965 (74) aufgestellten und 1971 in Ann Arbor modifizierten klinischen Stadieneinteilung des M. Hodgkin zugrunde (12). Sie erlaubt ebenso wie die histologische Einteilung nach Lukes (61) neben einer guten prognostischen Beurteilung auch eine wesentlich verbesserte Therapieplanung. Gerade die Einführung der Megavolttherapie mit ausreichend hohen Dosen und großflächigen Bestrahlungsfeldern sowie die Kom-

inationstherapie mit Zytostatika haben die Zahl der Remissionen und damit die Prognose der Lymphogranulomatose verbessern können (44,57,64,92). Dabei besteht heute Einigkeit darüber, daß in den klinischen Stadien I-III A eine Bestrahlung mit kurativer Absicht zu erfolgen hat (64). Dies bedeutet neben der Bestrahlung befallener Lymphknotenregionen auch die prophylaktische Bestrahlung nicht befallener Lymphknoten ("total nodal irradiation"). Im Stadium III B, zumindest aber im Stadium IV kommt hingegen nur noch eine chemotherapeutische Behandlung in Frage (44,92).

Der Erfolg der Therapie ist also wesentlich von einer genauen Kenntnis des klinischen Stadiums abhängig. Während die Beurteilung der supradiaphragmalen Lymphknoten klinisch und röntgenologisch recht gut gelingt, hat erst die abdominelle Lymphographie den Nachweis eines Befalls der infradiaphragmalen Lymphknotenstationen ermöglicht. Schwierigkeiten bereitete zunächst weiterhin die Beurteilung der höher paraaortal gelegenen Lymphknoten sowie der Leber und Milz. Angiographische, szintigraphische und Ultraschalluntersuchungen brachten hier keine wesentlichen Fortschritte (18, 40,44,101). Erst die konsequente Anwendung der explorativen Laparotomie, wie sie von Glatstein et al. (30,31) erstmals beschrieben wurde, konnte diese Lücke in der Feststellung der Krankheitsausbreitung schließen.

II. PROBLEMSTELLUNG

Ausgehend von Glatsteins Veröffentlichung haben in der Folgezeit zahlreiche Untersucher dessen Ergebnisse überprüft und bestätigt (11,21,27,39,47,50,66,79). Die explorative Laparotomie mit Splenektomie wurde deshalb in die Basisdiagnostik des Morbus Hodgkin einbezogen (76). Kritische Stimmen, die einen solchen Eingriff als zu weitgehend empfanden, fehlten jedoch nicht (2,3,4,29). Sie schlugen vor, die diagnostische Laparotomie besonders gelagerten Fällen vorzubehalten (29,78). Vor allem die mit der Splenektomie verbundenen Komplikationen wurden dabei als Gegenargument angeführt.

Von den Arbeitsgruppen, die sich mit der explorativen Laparotomie befaßt hatten, wurde die Aussagekraft der Lymphographie immer wieder in Zweifel gezogen (21,47,70,102), da die histologischen Untersuchungen nach Laparotomie erhebliche Diskrepanzen gegenüber den Lymphographiebefunden aufwiesen. Einige Autoren forderten den völligen Verzicht auf die Lymphographie, da ihr diagnostischer Wert allzu gering sei (21,71).

Durch eigene Untersuchungen an Patienten des Institutes für Klinische Strahlenkunde des Klinikums der Johannes Gutenberg-Universität Mainz sollen daher die diagnostischen Möglichkeiten der Lymphographie und der explorativen Laparotomie mit Splenektomie überprüft werden. Anhand der Ergebnisse sollen dann für die beiden Untersuchungsmethoden klare Indikationsstellungen bei der Stadieneinteilung der Lymphogranulomatose erarbeitet werden. Abschließend soll kurz auf die Möglichkeit von Verlaufskontrollen durch Spätaufnahmen und Relymphographien sowie Komplikationen bei den Untersuchungen eingegangen werden.

III. MATERIAL UND METHODIK

1. Patientengut

Es wird über 95 ausgewählte Patienten des Klinikums der Johannes Gutenberg-Universität Mainz berichtet, bei denen wegen einer histologisch gesicherten Lymphogranulomatose zwischen 1969 und 1977 eine abdominelle Lymphographie im Institut für Klinische Strahlenkunde durchgeführt wurde. Nur Patienten, bei denen die Lymphographien technisch einwandfrei und gut zu beurteilen waren, wurden in die Arbeit aufgenommen. Die explorativen Laparotomien mit Splenektomie wurden in der Chirurgischen Klinik des Klinikums vorgenommen. Die histologischen Untersuchungen erfolgten im Pathologischen Institut. Der jüngste Patient war 14, der älteste 69 Jahre alt. Das Durchschnittsalter betrug 35,3 Jahre (Männer 33,9 und Frauen 37,0 Jahre). 53 Patienten waren männlichen und 42 weiblichen Geschlechts. Die Geschlechts- und Altersverteilung geht aus Tab. 1 hervor.

Tab. 1. Lymphogranulomatose. Geschlechts- und Altersverteilung bei 95 Patienten mit Lymphographie und explorativer Laparotomie

Geschlecht	♂	♀	Σ
Häufigkeit	53	42	95
Durchschnitts- alter (Jahre)	33,9	37,0	35,3

2. Technik der Lymphographie

Die Lymphknotendarstellung des Retroperitonealraumes erfolgte nach der von Kinmonth (54) inaugurierten Methode vom Fußrücken her. Zunächst wird zur Darstellung der Lymphgefäße etwa 1 ml Patentblau-Violett subkutan in die Interdigitalräume injiziert. Etwa 3 Querfinger oberhalb der Injektionsstelle erfolgt eine Quer- oder Längsinzision der Haut von ca. 2 cm Länge. Nach Spreizung der Wundränder sind die blau angefärbten Lymphgefäße erkennbar, von denen eines aus dem präfaszialen Bündel anpunktiert und kanuliert wird. Über ein Perfusionssystem werden 10-20 ml eines öligen Kontrastmittels (Lipiodol-Ultrafluid) mit einer Geschwindigkeit von 1 ml/10 min in das Lymphgefäß injiziert. Es kommt zunächst zur Darstellung der Lymphgefäße (Lymphangiographie) bei bereits beginnender Einlagerung von Kontrastmittel in das Retikulum der Lymphknoten. Nach 24 h ist das Kontrastmittel aus den Gefäßen über den Ductus thoracicus in die Vena subclavia abgefließen. Lediglich in den Lymphknoten ist jetzt noch Kontrastmittel gespeichert, wo es bis zu einem Jahr und länger röntgenologisch nachgewiesen werden kann (Lymphadenographie).

3. Beurteilung der Lymphographie

Beurteilt wurden von jedem Patienten eine a.p. Röntgenaufnahme der retroperitonealen Lymphgefäße (Lymphangiogramm) sowie drei Aufnahmen (a.p., rechts und links angehoben) der Speicherphase 24 - 48 h nach Kontrastmittelinjektion (Lymphadenogramm). Die von zahlreichen Untersuchern (6,26,36,90,95,97) als typisch für eine Lymphogranulomatose beschriebenen Veränderungen der Lymphgefäß- und Lymphknotenstruktur wurden in einem Auswertungsbogen zusammengefaßt (Tab. 2). Zunächst wurde die durch Assistenten,

Oberarzt und den Direktor des Institutes für Klinische Strahlenkunde vorgenommene Erstbeurteilung in diesen Auswertungsbogen übertragen. Ohne Kenntnis dieses Befundes wurden die Lymphographien zusätzlich von Frau Prof. Eißner und Herrn Prof. Hahn gemeinsam, Herrn Prof. Hulse und dem Autor beurteilt. Aus diesen vier Befundbögen wurde von mir eine Endbeurteilung erstellt, die als Grundlage für die klinische Stadieneinteilung diene. Lagen abweichende Beurteilungen vor, wurde die Mehrheit der Übereinstimmenden Befunde für die Gesamtbeurteilung gewählt.

Tab. 2. Kriterien zur Beurteilung der retroperitonealen Lymphangio- und Lymphadenographie bei Morbus Hodgkin (Auswertungsbogen)

A. Lymphangiogramm Datum:

Gefäße	rechts	links
Nicht dargestellt		
Gefäßabbruch		
Rarefizierung		
Netzart. Verzweig.		
Kollateralen		

B. Lymphadenogramm Datum:

LK-GRUPPE	pelvine re	iliacale li	para-aort. re	li
Normal				
Verkleinert				
Hyperplasie				
SPEICHERSTRUKTUR				
Feinfleckig				
Grobleckig				
Blasig				
Netzförmig				
SPEICHERDEFEKTE				
Rundlich				
Unregelmäßig				
Groß				
Klein				
Zentral				
Randständig				
RANDSINUS				
Erhalten				
Defekt				

C. Beurteilung

Normal:
Systemerkrank.:
Metastasen:
Unklarer Befund:

4. Klinische Untersuchung und Stadieneinteilung

Die klinische Stadieneinteilung vor und nach der retroperitonealen Lymphographie (sog. clinical staging) sowie nach der explorativen Laparotomie (sog. pathological staging) erfolgte nach den Kriterien der 1971 in Ann Arbor (12) modifizierten Klassifikation der klinischen Stadien des M. Hodgkin (Tab. 3). Bei jedem Patienten wurde zunächst eine vollständige klinische Untersuchung mit Dokumentation der betroffenen Lymphknoten vorgenommen. Außerdem wurden laborchemische, hämatologische (einschließlich Beckenkammbiopsie) und röntgenologische Untersuchungsergebnisse (Thorax a.p. und seitlich, Fußlymphangiographie) erfaßt. Bei Verdacht auf Organbefall wurden zusätzliche Untersuchungen durchgeführt (z.B. Magen-Darm-Passage, Colon-Kontrasteinlauf, Mediastinoskopie, Skelettaufnahmen). Nach Durchsicht der Krankenunterlagen in den Archiven des Institutes für Klinische Strahlenkunde und der Abteilung für Hämatologie an der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik wurden die Ergebnisse dieser Untersuchungen in einen Befundbogen übertragen. Aufgrund dieser Befunde wurde für jeden Patienten das klinische Stadium der Erkrankung festgelegt.

5. Explorative Laparotomie und Splenektomie

Die explorative Laparotomie mit Splenektomie wurde an der Chirurgischen Klinik nach folgendem Schema durchgeführt: 1.) Operativer Zugang über einen Mittelschnitt oder linksseitigen Rippenbogenrandschnitt. 2.) Splenektomie mit sofortiger Gewichtsbestimmung der Milz. 3.) Inspektion, Palpation und Entnahme von Lymphknoten aus Milzhilus, Leberpforte, Mesenterium und der paraaortalen Lymphknotengruppe. Soweit möglich, wurden im Lymphogramm als verdächtig oder befallen bezeichnete Lymphknoten bevorzugt exstirpiert. Die Entnahmestellen wurden zur Kontrolle und für die Planung der Bestrahlungsfelder mit

Metallclips gekennzeichnet. Wegen technischer Schwierigkeiten bei der Operation unterblieb bei mehreren Patienten die Entnahme para-aortaler Lymphknoten. Da somit ein Vergleich mit der Lymphographie nicht möglich war, wurden diese Patienten nicht in die vorliegende Arbeit aufgenommen. 4.) Zwei Nadelbiopsien aus dem rechten und eine Keilexzision aus dem linken Leberlappen. Das entnommene Gewebematerial wurde nach makroskopischer Beurteilung der feingeweblichen Untersuchung zugeführt.

6. Histologische Untersuchung des Gewebematerials

Nach der Laparotomie wurde die Milz in 0,5 cm dicke Scheiben geschnitten (lamelliert), deren Schnittflächen makroskopisch auf Lymphogranulomatoseherde inspiziert wurde. Anschließend erfolgte die feingewebliche Untersuchung von Milz, Lebergewebe und Lymphknoten im Pathologischen Institut. Bei drei Patienten erwiesen sich exstirpierte Lymphknoten bei der histologischen Beurteilung als Fettgewebe. Diese Patienten wurden ebenfalls nicht in die vorliegende Arbeit aufgenommen. Zur Klassifikation der befallenen Gewebeteile diente die von Lukes und Butler (61) vorgeschlagene und auf der Konferenz von Rye (62) vereinfachte Nomenklatur der histologischen Subtypen des Morbus Hodgkin (Tab. 4).

Tab. 3. M. Hodgkin. Ann Arbor-Klassifikation der klinischen Stadien

Stadium I.:	Befall einer einzigen Lymphknotenstation (I) oder eines einzigen extralymphatischen Organs oder Bezirks (I_E).
Stadium II.:	Befall von zwei oder mehreren Lymphknotenstationen auf der gleichen Seite des Zwerchfells (II) oder lokalisierter Befall eines extralymphatischen Organs oder Bezirks und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenstationen auf derselben Seite des Zwerchfells (II_E).
Stadium III.:	Befall von Lymphknotenstationen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III), der von einem lokalisierten Befall eines extralymphatischen Organs oder Bezirks (III_E) oder von einem Befall der Milz (III_S) oder von beiden (III_{SE}) begleitet sein kann.
Stadium IV.:	Diffuser oder disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe oder Gewebe mit oder ohne gleichzeitige Lymphknotenvergrößerung.
A steht für das Fehlen, B steht für das Vorhandensein folgender Symptome: Gewichtsverlust von mehr als 10% des Körpergewichts in den letzten sechs Monaten; ungeklärtes Fieber über 38°C ; Nachtschweiß.	

Tab. 4. M. Hodgkin. Rye-Klassifikation der histologischen Subtypen

I. Lymphozytenreicher Typ (LP = lymphocyte predominant)
II. Nodulär sklerosierender Typ (NS = nodular sclerosis)
III. Gemischtzelliger Typ (MC = mixed cellularity)
IV. Lymphozytenarmer Typ (LD = lymphocyte depleted)

IV. ERGEBNISSE

1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Der Häufigkeitsgipfel der Lymphogranulomatose liegt für beide Geschlechter zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr (Tab. 5). Die 50 Patienten dieser Altersgruppe (52,6%) sind je zur Hälfte männlichen und weiblichen Geschlechts. Patienten über 40 Jahre (32 Pat. = 33,7%) sind häufiger erkrankt als jüngere Patienten unter 20 Jahre (13 Pat. = 13,7%). In beiden Altersgruppen sind Männer öfter betroffen als Frauen. Das Verhältnis Männer zu Frauen beträgt für das Gesamtkollektiv 1,27 : 1.

Tab. 5. Alters- und Geschlechtsverteilung von 95 Patienten mit Lymphogranulomatose

Geschlecht Alter (J)	♂		♀		Σ	
	n	%	n	%	n	%
< 20	10	10,5	3	3,2	13	13,7
20 - 40	25	26,3	25	26,3	50	52,6
> 40	18	19,0	14	14,7	32	33,7
Σ	53	55,8	42	44,2	95	100

2. Histologie und Geschlechtsverteilung

Die Verteilung der histologischen Subtypen auf beide Geschlechter geht aus Tab. 6 hervor. Bei 10 Patienten (10,5%) wurde eine lymphozytenreiche Form (LP) des M. Hodgkin gefunden, und zwar bei 6 Männern und 4 Frauen. Eine Noduläre Sklerose (NS) fand sich bei 38 Patienten (40,0%), je zur Hälfte Männer und Frauen. Ein Mischtyp (MC) wurde bei 40 Patienten (42,1%) nachgewiesen, der Anteil der Männer war hier etwas höher als der der Frauen (23/17). Auch beim lymphozytenarmen Typ (LD) überlag bei 7 Patienten (7,4%) der Anteil der männlichen Patienten (5/2). Wesentliche geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der Verteilung der histologischen Unterformen bestehen aber nicht. Insbesondere das in der Literatur (40,44) hervorgehobene Überwiegen der Frauen bei der Nodulären Sklerose konnte nicht nachgewiesen werden.

Tab. 6. Histologie und Geschlechtsverteilung von 95 Patienten mit Lymphogranulomatose

Geschlecht Histologie	♂		♀		Σ	
	n	%	n	%	n	%
Lymphozytenreicher Typ	6	6,3	4	4,2	10	10,5
Nodulär skleros. Typ	19	20,0	19	20,0	38	40,0
Gemischtzelliger Typ	23	24,2	17	17,9	40	42,1
Lymphozytenarmer Typ	5	5,3	2	2,1	7	7,4
Σ	53	55,8	42	44,2	95	100

3. Ergebnisse der Lymphographie

a) Beurteilung der Lymphographien

Die Auswertung der Beurteilungsbögen zeigte ein hohes Maß an Übereinstimmung zwischen den getrennt auswertenden Untersuchern (Tab. 7). In 51 Fällen (53,7%) wurden die Lymphographien von allen Untersuchern übereinstimmend interpretiert. Jeweils ein Untersucher kam in 31 Fällen (32,6%) zu einer abweichenden Beurteilung. Hervorzuheben ist dabei, daß von diesen 31 differierenden Diagnosen 20 von den Erstbeurteilenden gestellt wurden. Während die Nachbeurteilung unter gleichen Voraussetzungen erfolgte, waren die ursprünglichen Befunde von mehreren, sich im Laufe der Jahre abwechselnden Assistenten des Institutes erstellt worden. Lediglich bei 13 Lymphographien (13,7%) differierten die Meinungen hinsichtlich der Interpretation des Lymphogramms bei mehr als einem Untersucher.

Tab. 7. Übereinstimmung in der Beurteilung von 95 Lymphographien durch 4 getrennt auswertende Untersucher

Häufigkeit Befund \	n	%
Völlige Übereinstimmung	51	53,7
Überwiegende Übereinstimmung	31	32,6
Überwiegend keine Übereinstimmung	13	13,7
Σ	95	100

b) Änderung des klinischen Stadiums nach der Lymphographie

Nach der Beurteilung der Lymphogramme wurde bei den 95 Patienten die klinische Stadieneinteilung neu festgelegt. In 35 Fällen (36,8%) mußte das klinische Stadium aufgrund des Lymphographiebefundes heraufgesetzt werden, und zwar bei 6 Patienten (6,3%) von Stadium I nach Stadium III, bei 29 Patienten (30,5%) von Stadium II nach III. In 60 Fällen (63,2%) blieb das klinische Stadium unverändert (Tab. 8).

Tab. 8. Änderung des klinischen Stadiums nach der Beurteilung von 95 Lymphographien

Häufigkeit Stadium	n	%
I → III	6	6,3
II → III	29	30,5
unveränd.	60	63,2
Σ	95	100

4. Ergebnisse der explorativen Laparotomie

a) Histologie der exstirpierten Lymphknoten

Die feingewebliche Untersuchung der bei der explorativen Laparotomie entnommenen Lymphknoten ergab in 60 Fällen (63,2%) einen histologisch normalen Aufbau. Bei 35 Patienten (36,8%) fand sich ein Lymphogranulomatosebefall abdomineller Lymphknoten. Davon waren 3 (3,1%) dem lymphozytenreichen Typ zuzuordnen, in 11 Fällen (11,6%) fand sich eine Noduläre Sklerose, bei 16 Patienten (16,8%) ein Mischtyp und in 5 Fällen (5,3%) ein lymphozytenarmer Typ. Tab. 9 zeigt die histologische Klassifizierung der exstirpierten Lymphknoten.

Tab. 9. Histologische Beurteilung der bei der explorativen Laparotomie entnommenen Lymphknoten von 95 an Lymphogranulomatose erkrankten Patienten nach der Rye-Klassifikation (Tab. 4, S. 9)

Häufigkeit Histologie	n	%
Lymphozytenreicher Typ	3	3,1
Nodulär skleros. Typ	11	11,6
Gemischtzelliger Typ	16	16,8
Lymphozytenarmer Typ	5	5,3
Normaler Lymphknoten	60	63,2
Σ	95	100

b) Übereinstimmung Lymphographie - Lymphknotenhistologie

Die Aussagekraft der Lymphographie hinsichtlich des Befalls von abdominellen Lymphknoten wurde anhand der Ergebnisse der histologischen Untersuchung der entnommenen Lymphknoten überprüft (Tab. 10). Bei 82 Patienten (86,3%) stimmten Lymphographiebefund und histologische Diagnose überein. Dies korreliert gut mit den in der Literatur angegebenen Werten, die von erfahrenen Untersuchern erzielt werden (14,32,49,51,103). In 13 Fällen (13,8%) bestand eine Diskrepanz zwischen Lymphographiebefund und Histologie. 10 falsch-positiven Ergebnissen (10,5%) standen 3 falsch-negative (3,2%) gegenüber.

Tab. 10. Übereinstimmung zwischen Lymphographiebefund und Lymphknotenhistologie bei 95 Patienten mit Lymphogranulomatose

Häufigkeit Befund	n	%
Übereinstimmung	82	86,3
Falsch-positiv	10	10,5
Falsch-negativ	3	3,2
Σ	95	100

c) Splenektomie: Lymphogranulomatosebefall der Milz

Besonders deutlich wird der Wert der explorativen Laparotomie für die Diagnostik der Lymphogranulomatose, wenn man die Ergebnisse der Splenektomie betrachtet (Tab. 11). Bei 46 Patienten (48,4%) fand sich ein Befall der Milz im Sinne eines Morbus Hodgkin. In 49 Fällen (51,6%) war das Organ histologisch normal aufgebaut. Im klinischen Stadium I hatten 2 von 6 Patienten einen Milzbefall, im Stadium II war das Organ bei 12 von 45 Patienten befallen. Erwartungsgemäß am häufigsten war der Milzbefall im klinischen Stadium III. Hier fanden sich in 29 von 41 Organen Lymphogranulomatoseherde. Bei allen drei Patienten, die durch einen extralymphatischen Organbefall dem Stadium IV zugeordnet waren, fand sich ein Milzbefall. Besonders hervorzuheben ist, daß von den 46 befallenen Milzen 27 bei der makroskopischen Beurteilung frei von Lymphogranulomatoseherden wirkten, bei einer Laparoskopie daher als unauffällig beurteilt worden wären.

Tab. 11. Milzbefall in den klinischen Stadien I - IV (CS) bei 95 Lymphogranulomatosepatienten

Befund Stadium (CS)			Σ
	positiv	negativ	
I	2	4	6
II	12	33	45
III	29	12	41
IV	3	-	3
Σ	46	49	95

d) Splenektomie: Ergebnisse der histologischen Untersuchung der Milz

Tab. 12 gibt einen Überblick über die Häufigkeit des Milzbefalls bei den einzelnen histologischen Untergruppen der Lymphogranulomatose. Am häufigsten fand sich ein Milzbefall beim lymphozytenarmen Typ. Es folgen der gemischtzellige Typ, die Noduläre Sklerose und der lymphozytenreiche Typ. Je ungünstiger die Prognose des histologischen Subtyps ist, desto öfter war also die Milz lymphogranulomatös verändert. Die Befunde sind jedoch statistisch nicht signifikant, so daß aufgrund der vorliegenden Befunde vom histologischen Subtyp nicht grundsätzlich auf einen Befall der Milz geschlossen werden kann.

Tab. 12. Häufigkeit des Milzbefalls bei 95 Patienten, bezogen auf die histologischen Subtypen des M. Hodgkin (Rye-Klassifikation, s. Tab. 4)

Histologie	Befund		Σ
	positiv	negativ	
Lymphozytenreicher Typ	3	7	10
Nodulär skleros. Typ	15	22	37
Gemischtzelliger Typ	22	19	41
Lymphozytenarmer Typ	6	1	7
Σ	46	49	95

e) Splenektomie: Korrelation Milzgewicht - Milzbefall

Auch das Milzgewicht läßt keinen sicheren Rückschluß auf einen Hodgkin-Befall des Organs zu. Zwar steigt mit zunehmendem Milzgewicht die Wahrscheinlichkeit eines Milzbefalls, doch auch bei den eher kleinen Milzen (Gewicht unter 200 g) waren gut ein Drittel lymphogranulomatös verändert. Bei den normalgewichtigen Organen (200 bis 400 g) zeigten über 40 % einen Hodgkin-Befall. Lediglich alle 16 Milzen mit einem Gewicht von mehr als 400 g enthielten Hodgkin-Granulome. Die leichteste befallene Milz wog 70 g, das schwerste Organ 2100 g bei einem Durchschnittsgewicht aller befallenen Milzen von 440 g (Durchschnittsgewicht der nicht befallenen Organe 200 g). Tab. 13 zeigt die Beziehungen zwischen Milzgewicht und Milzbefall.

Tab. 13. Korrelation zwischen Milzgewicht und Milzbefall bei 95 Patienten mit Morbus Hodgkin

Gewicht (g) \ Befund	Befund		Σ
	positiv	negativ	
$\leq$ 100	3	5	8
$\leq$ 200	11	24	35
$\leq$ 300	10	13	23
$\leq$ 400	6	7	13
$>$ 400	16	-	16
Σ	46	49	95

f) Lymphogranulomatosebefall der Leber

Bei 5 Laparotomien (5,3%) wurde eine Lymphogranulomatose der Leber gefunden. Drei der befallenen Organe ließen sich histologisch dem gemischtzelligen Typ, je eines der Modulären Sklerose und dem lymphozytenreichen Typ zuordnen. Entsprechend den Angaben in der Literatur wiesen alle 5 Patienten klinisch Allgemeinsymptome auf (11,22,79). Auch die Milz war in allen 5 Fällen lymphogranulomatös verändert, was für die zentrale Rolle dieses Organs hinsichtlich der hämatogenen Aussaat über die Pfortader in Richtung Leber spricht (24,89).

5. Stadienänderung aufgrund der explorativen Laparotomie

Nach Auswertung der bei den Laparotomien gewonnenen Erkenntnisse wurde das Stadium der Erkrankung neu festgelegt (pathological staging = PS). Im Vergleich zum klinischen Stadium (clinical staging = CS) unter Einbeziehung der Lymphographie war die Erkrankung bei 19 Patienten (20%) weiter fortgeschritten als zuvor angenommen. Bei 4 Patienten (4,2%) konnte das Stadium in ein ungünstigeres herabgesetzt werden, bei 72 Patienten (75,8%) stimmten klinisches und pathologisches Stadium überein (Tab. 14). Erwartungsgemäß wurde eine Heraufsetzung des Stadiums zumeist durch einen vorher klinisch nicht diagnostizierten Milzbefall erforderlich und betraf in der Regel das klinische Stadium II. In drei Fällen war durch einen Leberbefall eine Höherstufung nach Stadium IV notwendig.

Tab. 14. Änderung des klinischen Stadiums (CS) bei 95 Patienten mit Lymphogranulomatose aufgrund der Ergebnisse der explorativen Laparotomie (PS)

Häufigk.		n	%
CS	PS		
I → III		2	2,1
II → III		14	14,8
III → IV		3	3,1
III → II		3	3,1
III → I		1	1,1
CS = PS		72	75,8
Σ		95	100

6. Verlaufskontrollen durch Lymphographie-Spötaufnahmen

Bei 60 Patienten erfolgte eine Verlaufskontrolle anhand von Spötaufnahmen, wie sie durch die Kontrastmittelanreicherung in den Lymphknoten ermöglicht wird. Die Spötaufnahmen wurden in unterschiedlichen Zeitabständen (1 bis 21 Monate) nach der Lymphographie angefertigt. Da bei einigen Patienten mehrere (bis zu vier) Spötaufnahmen in verschiedenen langen Intervallen aufgenommen wurden, konnten 86 Aufnahmen ausgewertet werden (Tab. 15). In 13 Fällen war das Kontrastmittel bereits soweit abgeflossen, daß eine Aussage hinsichtlich Lymphknotengröße und -struktur nicht mit Sicherheit möglich war. Bei 57 Kontrollaufnahmen war der Befund im Vergleich zum ersten Lymphadenogramm unverändert. Eine Progredienz (d.h. Größenzunahme der Lymphknoten oder fortschreitende Destruktion der Struktur) war auf 6 Aufnahmen zu erkennen. Eine deutliche Lymphknotenverkleinerung als Folge einer eingeleiteten Therapie wurde in 16 Fällen diagnostiziert.

Obwohl der Abfluß des Kontrastmittels in Einzelfällen sehr rasch erfolgte, erlaubt in der Regel die lange Verweildauer des öligen Kontrastmittels in den Lymphknoten eine Verlaufskontrolle bis zu einem Jahr nach der Lymphographie. Ausnahmen sind zwei Speicheraufnahmen nach 17 bzw. 21 Monaten, welche noch eine Beurteilung zuließen.

Tab. 15. Beurteilung von 36 Lymphographie-Spütaufnahmen (1 bis 21 Monate nach Lymphographie) zur Verlaufskontrolle bei 60 Patienten mit Morbus Hodgkin

Beurteilung	unver-	progre-		nicht zu be-	Σ
Monate	ändert	dient	gebessert	urteilen	
1	14	1	1	-	16
2	8	1	3	1	13
3	6	-	2	1	9
4	9	-	1	1	11
5	2	1	2	1	6
6	3	1	1	1	6
7	1	-	2	-	3
8	2	2	1	2	7
9	1	-	1	1	3
10	-	-	1	1	2
11	-	-	-	-	-
12	-	-	1	1	2
13	1	-	-	-	1
14	2	-	-	1	3
> 14	2	-	-	2	4
Σ n	51	6	16	13	86
%	59,3	7,0	18,6	15,6	100

7. Ergebnisse von 7 Relymphographien

Für eine Verlaufskontrolle über diesen Zeitraum von einem Jahr hinaus ist eine Wiederholung der Lymphographie möglich. Eine solche Relymphographie wurde bei 7 der 95 Patienten durchgeführt. Technisch traten dabei keine Schwierigkeiten auf; sowohl Lymph-angio- als auch Lymphadenogramm waren bei allen 7 Patienten gut zu beurteilen. Die Relymphographien erfolgten 12 bis 64 Monate nach der ersten Lymphographie (Tab. 16).

Tab. 16. Verlaufskontrolle bei Lymphogranulomatose. Übersicht über die Ergebnisse von 7 Relymphographien

Nr	Zeit nach der	Beurteilung		Bemerkungen
	Erstlymphogr.	Erstlymphogr.	Relymphogr.	zum Verlauf
1	64 Mon.	Normal	Normal	Keine weitere Verlaufskontrolle
2	37 Mon.	M. Hodgkin	Remission	Nach Strahlenther. mit Cobalt 60
3	20 Mon.	Normal	Normal	Spätaufnahme nach 1 Mon. normal
4	38 Mon.	M. Hodgkin	Remission	Nach Strahlenther. mit Cobalt 60
5	12 Mon.	Normal	M. Hodgkin	Spätaufn. nach 10 Mon. nicht beurteilb.
6	22 Mon.	M. Hodgkin	M. Hodgkin	Nach Remission unter Velbe
7	33 Mon.	Normal	M. Hodgkin	Keine weitere Verlaufskontrolle

Bei zwei Patienten war 20 bzw. 64 Monate nach der ersten Untersuchung keine Änderung des lymphographischen Befundes eingetreten. In zwei Fällen konnte durch die Relymphographie eine Remission nach vorausgegangener ⁶⁰Co-Strahlentherapie nachgewiesen werden (37 und 38 Monate nach der Erstlymphographie). Den Wert der Relymphographie

unterstreicht, daß bei zwei Patienten 12 bzw. 33 Monate nach der als unauffällig beurteilten Erstlymphographie nun eine Lymphogranulomatose diagnostiziert wurde. In beiden Fällen waren die bei der explorativen Laparotomie entnommenen Lymphknoten histologisch unauffällig gewesen. Erst die Relymphographie deckte hier die Progredienz der Erkrankung auf. Im letzten Fall konnte ein Rezidiv nach zwischenzeitlicher Remission unter Velbe-Therapie nachgewiesen werden.

8. Komplikationen nach Laparotomie und Lymphographie

Die Komplikationsrate der Lymphographien und Laparotomien war sehr gering. Nach der explorativen Laparotomie kam es bei einem Patienten zu einer kurzfristigen Temperaturerhöhung unklarer Genese, bei einer Patientin zu einer vorübergehenden Leukozytose ohne klinische Symptomatik. Ein Zusammenhang mit dem operativen Eingriff ist in beiden Fällen nicht gesichert, der stationäre Aufenthalt wurde dadurch nicht verlängert. Ernstere postoperative Komplikationen wurden bei keinem der 95 Patienten beobachtet.

Nach der Lymphographie kam es in 9 Fällen (9,4%) zu Nebenwirkungen. Es handelte sich bei 4 Patienten um eine allergische Reaktion im Sinne einer Urtikaria. Je einmal wurde eine Lymphangitis bzw. ein Lymphoedem beobachtet. Bei 3 Patienten kam es zu einer kurzzeitigen "Pneumonitis" (Pneumonie nach Öl-Mikroembolisation durch das Kontrastmittel).

V. DISKUSSION

=====

Für die optimale Behandlung der Lymphogranulomatose stehen heute in den einzelnen Stadien unterschiedliche Therapieverfahren zur Wahl. Die Einleitung der erforderlichen Therapie setzt also grundsätzlich die genaue Kenntnis des Ausbreitungsgrades der Erkrankung voraus. Das klinische Leitsymptom der Lymphknotenschwellung erleichtert die Sicherung der Diagnose durch Exstirpation eines befallenen Lymphknotens mit anschließender histologischer Untersuchung. Auch Aussagen hinsichtlich der Prognose werden durch die Kenntnis des histologischen Befundes möglich. Die Prognose muß für die einzelnen histologischen Subtypen unterschiedlich gestellt werden und ist umso ungünstiger, je weniger Lymphozyten und je mehr Sternberg-Reed- und Hodgkin-Zellen im Präparat gefunden werden. Bei höherem Stadium ist die Prognose der Erkrankung ebenfalls ungünstiger.

Supradiaphragmal gelingt eine Feststellung der Krankheitsausbreitung durch Lymphknotenpalpation und Röntgenuntersuchungen. Diagnostische Probleme und damit Schwierigkeiten bei der Stadieneinteilung ergeben sich bei einem Lymphogranulomatosebefall unterhalb des Zwerchfells. Die beidseitige Fuß-Lymphangiographie als eine relativ komplikationsarme und technisch leicht durchzuführende diagnostische Maßnahme hat hier wesentliche Fortschritte gebracht. Die damit mögliche Erfassung der retroperitonealen Lymphknoten, die einer klinischen Untersuchung nicht zugänglich sind, hat gezeigt, daß die Erkrankung in vielen Fällen bereits weiter fortgeschritten ist als ursprünglich vermutet worden war. Die Lymphographie muß daher entsprechend den Empfehlungen des "Committee on Hodgkin's disease staging procedure" (76) bei jedem Patienten mit Lymphogranulomatose zur exakten Festlegung des klinischen Stadiums durchgeführt werden.

Die diagnostische Treffsicherheit dieser Methode wird in der Literatur unterschiedlich hoch angesetzt. Die Angaben schwanken zwischen 70 (60,97) und über 90 % (13,103). Als limitierende Faktoren für die Verwertbarkeit lymphographischer Befunde gelten einmal die topographisch-anatomischen Verhältnisse, wobei nur solche Lymphknoten zur Darstellung kommen und beurteilt werden können, welche zum Abflußgebiet der kontrastmittelgefüllten Lymphgefäße gehören. Dies sind die inguinalen, iliakalen und lumbalen Lymphknoten (100). Allerdings gelangen Lymphknoten kranial von LwK 2 nur selten zur Darstellung. Im Bereich der Leber- und Milzpforte und des Mesenteriums gelegene Lymphknoten werden bei der Lymphographie überhaupt nicht erfaßt, sie können nur bei der Laparotomie beurteilt werden (25,26,30,75).

Zum anderen muß, wie Zaunbauer et al. (103) betonen, der pathologische Prozeß die Größe eines Lymphfollikels überschreiten, ehe er im Lymphadenogramm sichtbar wird. Veränderungen von weniger als 3 mm Durchmesser können daher vom Untersucher nicht erkannt werden und führen beim Vergleich mit dem Ergebnis der histologischen Untersuchung zu falsch-negativen Befunden der Lymphographie.

Wesentlich häufiger sind in der Literatur (14,27,71) jedoch Angaben über falsch-positive Befunde. Auch in der hier vorgelegten Arbeit überwiegen die falsch-positiven Lymphographiebefunde mit 10,5 % gegenüber 3,2 % falsch-negativen Befunden. Als Ursache für die falsch-positiven Befunde gelten einmal unspezifische Lymphknotenveränderungen (reaktive Hyperplasie, Fibrosierung, Hyalinisierung), die zu einer Veränderung der Lymphknotenstruktur führen und dem lymphadenographischen Korrelat des M. Hodgkin ähneln (14,103). Andererseits kann eine interpretatorische Überdiagnostik bei der Beurteilung der Lymphographien Ursache falsch-positiver Diagnosen sein (60,103).

Aus diesem Grund wurden alle Lymphographien in dieser Arbeit einer nochmaligen Kontrolle unterworfen. Dies war trotz des unterschiedlichen Kenntnisstandes der einzelnen Untersucher (langjährige Erfahrungen in der Lymphographiediagnostik bei Frau Prof. Eißner und den Herren Prof. Hahn und Prof. Hülse; keinerlei Erfahrung beim Doktoranden, der anhand von typischen Befunden und der Literatur in die Diagnostik eingewiesen wurde) möglich. Die für eine Manifestation der Lymphogranulomatose charakteristischen Veränderungen der Lymphgefäße und der Lymphknotenarchitektur sind nämlich typisch und allgemein anerkannt (6,26,36,90,95,97).

Nach Auswertung der Beurteilungsbögen, die anhand dieser Kriterien erstellt wurden, ergab sich ein hohes Maß an Übereinstimmung zwischen den einzelnen Untersuchern. Bei 86,3 % der Lymphographien stimmten die Untersucher völlig oder Überwiegend überein. Nur bei 13 Lymphographien (13,7%) differierten die Meinungen hinsichtlich der Interpretation des Lymphogramms bei mehr als einem Untersucher. Über ähnlich gute Treffsicherheitsraten wird von Lüning et al. (60) berichtet. Hier wurden am Modell des Zervixkarzinoms die Diagnosen von 21 Untersuchern mit recht unterschiedlichem Erfahrungsgrad in der Lymphographieauswertung untersucht. Es zeigte sich dabei, daß kein Zusammenhang zwischen Treffsicherheit und Kenntnisstand besteht. Ausdrücklich hervorgehoben wird, daß ein hoher Anteil falsch-positiver Befunde ein Hinweis auf besonders vorsichtiges Auswerten ist.

Bei 36,8 % der Patienten erforderte die Diagnose eines abdominellen Lymphknotenbefalls durch die Lymphographie eine Heraufsetzung des klinischen Stadiums. Die Angaben in der Literatur schwanken zwischen 30 und über 50 % Korrekturen des Stadiums nach der Lymphographie (6,16,26,95), je nach Zusammensetzung des untersuchten Patientenkollektivs. Weissleder et al. (97) führen anhand einer Literatur-

zusammenstellung Zahlen zwischen 33 und 34 % an. Auch die Dauer der Erkrankung spielt eine Rolle. Da die typischen Strukturveränderungen im Lymphadenogramm bei Frühformen des H. Hodgkin wesentlich seltener zu finden sind (94,99,103), ist eine Stadienkorrektur nicht so häufig wie bei fortgeschrittenen Krankheitsverläufen.

Der gezielte Einsatz der Lymphographie führt über die verbesserte Stadienzuteilung zu einer adäquateren Therapieplanung (44,95). Fehleinschätzungen hinsichtlich der Prognose sind damit seltener geworden; ebenso die gefürchteten abdominellen Rezidive nach ausschließlich supradiaphragmaler Bestrahlung bei irrtümlich den Stadien I und II zugeordneten Patienten. Die Bestrahlungsfelder können aufgrund der Ergebnisse der Lymphographie exakt festgelegt werden, da die kontrastmittelgefüllten Lymphknoten bei einer Durchleuchtung genau zu lokalisieren sind. Dadurch werden die Nebenwirkungen einer Strahlentherapie erheblich reduziert, weil nur befallene Lymphknotenregionen bestrahlt werden (33,44).

Einen weiteren Fortschritt in der Diagnostik der Lymphogranulomatose brachte 1969 die Publizierung der Ergebnisse der Stanford-Arbeitsgruppe. Glatstein et al. (30) empfahlen, die explorative Laparotomie mit Splenektomie zur Grundlage der Stadieneinteilung zu machen. Seit der Ann Arbor-Konferenz 1971 gehört dieser Eingriff zu den entscheidenden Maßnahmen, die der Stadieneinteilung vorausgehen sollen. Die in der Folgezeit durchgeführten Studien anderer Arbeitsgruppen zur Überprüfung des Wertes der explorativen Laparotomie erbrachten auch die Erkenntnis, daß die Aussagekraft der Lymphographie eingeschränkt ist.

Wie bereits eingangs erwähnt, zeigte es sich dabei, daß die Lymphographie falsch-positive und falsch-negative Ergebnisse liefern kann. Trotzdem liegt die Treffsicherheit der Lymphographie bei erfahrenen Untersuchern bei über 80 % (14,32,49,51,56). Die in dieser Arbeit

erreichte Übereinstimmung des Lymphographiebefundes mit der histologischen Lymphknotenuntersuchung von 86,3 % entspricht also der in der Literatur erwähnten Zuverlässigkeit dieser Methode.

Diese Zahlenangaben bedürfen einiger kritischer Anmerkungen. Berücksichtigt man die topographisch-anatomische Situation, d.h. vergleicht man nur die bei der Laparotomie gewonnenen histologischen Befunde der Lymphknoten, die auch im Lymphadenogramm zur Darstellung kommen, so läßt sich eine Treffsicherheit von über 90 % erzielen, wie von Castellino festgestellt wurde (14). Falsch-negative Befunde ergeben sich oft, wenn Lymphknoten der Milzpforte bzw. aus dem Gebiet des Truncus coeliacus in die Untersuchung über die Aussagekraft der Lymphographie einbezogen werden. Solche Ergebnisse suggerieren eine schlechtere Qualität der Methode als sie zu leisten vermag (14,50,103). Zudem sind auch dem Chirurgen technische Grenzen gesetzt. Es erweist sich oft als schwierig oder gar unmöglich, die im Lymphadenogramm dargestellten Lymphknoten aufzufinden und zu exstirpieren. Dies haben Lokalisationsvergleiche zwischen Lymphographien und den durch Metallclips gekennzeichneten Entnahmestellen gezeigt (13,30,39,41). Geht man daher nur von den kontrastmittelgefüllten Lymphknoten aus, so ist beim Vergleich mit den histologischen Befunden stets eine Treffsicherheit von über 90 % zu erzielen, wie zahlreiche Untersucher betonen (14,32,37,50,103).

Außerdem ist zu berücksichtigen, daß auch dem Pathologen gewisse Grenzen gesetzt sind. Gerhartz et al. (28) weisen anhand zahlreicher Beispiele darauf hin, daß gerade bei den Frühformen das typische morphologische Substrat der Lymphogranulomatose trotz eindeutiger klinischer Symptomatik noch nicht vorhanden zu sein braucht. Andererseits werden von diesen Autoren auch Verläufe von mehr als 5 Jahren beschrieben, bei denen eine histologische Sicherung der klinischen Diagnose nicht möglich war. Ein negativer histologischer Befund schließt also eine

retroperitoneale Lymphogranulomatose nicht aus, wie auch Zaunbauer et al. (103) betonen. Versagerquoten der explorativen Laparotomie von nahezu 20 % werden damit verständlich (32,75).

Es erscheint daher fraglich, ob anhand der histologischen Untersuchung einiger exstirpierter Lymphknoten allgemeingültige Aussagen über einen infradiaphragmalen Lymphknotenbefall möglich sind. Man sollte von der explorativen Laparotomie eher Informationen über die Lymphknotenstationen fordern, die bei der Lymphographie nicht zur Darstellung kommen. Beide Methoden sollen sich ergänzen, nicht miteinander konkurrieren.

Anders liegen die Verhältnisse bei der Splenektomie. Keine klinische Untersuchungsmethode ist in der Lage, mit Sicherheit einen Milzbefall zu diagnostizieren oder auszuschließen. Laboruntersuchungen (BSG, alkalische Phosphatase, Serum-Kupfer und Alpha-2-Globuline) gelten lediglich als Indikatoren für die Krankheitsaktivität (40,44,45). Die Sonographie gestattet zwar exakte Angaben über die Größe der Milz, jedoch versagt diese Methode bei Infiltration mit Hodgkin-Granulomen häufig (18). Noch schlechter sind die Ergebnisse bei der Milzszintigraphie, die in zahlreichen Fällen eine Größenbestimmung der Milz nur mit annähernder Genauigkeit ermöglicht (18,45). Ein diffuser Befall des Organs kann mit der Szintigraphie ebenso wenig erkannt werden wie mit der Computertomographie (73,83). Lediglich grobknotige, tumorähnliche Granulome der Milz lassen sich mit diesen Methoden nachweisen. Auch der Laparoskopie mit gezielter Biopsie sind bei der Beurteilung der Milz Grenzen gesetzt (43). Alle angeführten Methoden eignen sich nur als Zusatzuntersuchungen für fortgeschrittene Fälle, insbesondere wenn Kontraindikationen für einen operativen Eingriff vorliegen, die Therapieplanung aber eine möglichst genaue Stadieneinteilung verlangt (40,45).

Die überragende Bedeutung der Splenektomie für die Diagnose eines Hodgkin-Befalls der Milz ist inzwischen durch zahlreiche Arbeiten bestätigt worden (1,11,21,23,39,41,47,66,70,78,84,86,102). In 30 bis 50 % der Fälle fand sich eine zuvor nicht vermutete Infiltration des Organs. In der hier vorgelegten Arbeit war die Milz bei 48,4 % der Patienten lymphogranulomatös verändert. Bereits in den klinischen Stadien I und II fand sich in über einem Viertel der Fälle eine Milzbeteiligung. Kaplan (53) berichtet über 285 Patienten, bei denen in 20 % der Stadien I und II die Milz betroffen war. Ähnliche Ergebnisse wurden von anderen Autoren publiziert (11,23,27,79). Die dadurch bedingte Stadienkorrektur machte eine Änderung des Therapieplanes notwendig.

Ebensowenig wie das klinische Stadium gestattet der histologische Typ der Erkrankung Rückschlüsse auf einen Milzbefall. Auch bei den prognostisch günstigen Formen des lymphozytenreichen Typs und der Nodulären Sklerose war die Milz im vorliegenden Patientengut in über 30 % befallen. Dies deckt sich mit den Angaben in der Literatur (31,65,86). Ähnlich sind die Verhältnisse beim Milzgewicht. Rund ein Drittel der klinisch nicht tastbaren Milzen (unter 400 g) erwiesen sich als Hodgkin-infiltriert. Zwar enthielten alle Organe mit einem Gewicht über 400 g Hodgkin-Granulome, eine vergrößerte Milz ist aber nicht generell mit einem Lymphogranulomatosebefall gleichzusetzen (1,22,43,66). So berichten Neidhardt und Hartwich (67) über eine Milz mit einem Gewicht von 1120 g mit dem histologischen Ergebnis einer Epitheloidzellgranulomatose im Sinne einer Sarkoidose.

Bei der Beurteilung der Leber ist die explorative Laparotomie der Laparoskopie nur wenig überlegen. Eine große Zahl von Untersuchern weist darauf hin, daß die Laparotomie nur in seltenen Fällen einen laparoskopisch übersehenen Leberbefall aufgedeckt hat (11,40,43,45, 53,67). Dies erklärt sich daraus, daß auch bei der Laparotomie nur

eine punktuelle Untersuchung des Organs durch Punktion und Keilexzision möglich ist. Makroskopisch sichtbare Granulome an der Leberoberfläche können schon bei der Laparoskopie nicht übersehen werden. Bei Patienten mit begründetem Verdacht auf Leberbefall sollte daher zuerst eine Laparoskopie mit Leberpunktion angestrebt werden. Läßt sich der Verdacht histologisch bestätigen, erübrigen sich weitergehende diagnostische Maßnahmen.

Eine Nutzen-Risiko-Analyse der explorativen Laparotomie mit Splenektomie bei Lymphogranulomatose hat zuerst den diagnostischen Gewinn zu berücksichtigen. Beim Vergleich mit dem klinischen Stadium ist eine Korrektur aufgrund der histologischen Untersuchungsergebnisse bei rund 30 % der Patienten notwendig (24,31,48,65,66,75,84). In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich um eine Stadienerhöhung durch Aufdeckung eines zuvor nicht vermuteten Milzbefalls. Auch die Inspektion der bei der Lymphographie nicht dargestellten Lymphknotenstationen bringt einen erheblichen Gewinn, das Ergebnis der Lymphographie kann zudem histologisch verifiziert werden. Die problematischen Versuche, bestimmte lymphographische Strukturveränderungen den einzelnen histologischen Subtypen zuzuordnen (36,81,97,99), um so über die Lymphographie auch prognostische Aussagen machen zu können, sind damit obsolet geworden. Ein okkultes Leberbefall läßt sich durch Punktion und Keilexzision nachweisen. Somit wird eine stadiengerechte Therapieplanung ermöglicht und die Gefahr eines abdominellen Rezidivs verringert. Andererseits kann durch den Ausschluß eines infradiaphragmalen Lymphogranulomatosebefalls die Strahlentherapie ohne Wirksamkeitsverlust begrenzt werden.

Einige Autoren (24,67,79) sehen in der Splenektomie auch einen therapeutischen Eingriff, weil dadurch die Masse neoplastischer Zellen bei

Milzbefall reduziert wird. Außerdem entfällt die Bestrahlung dieses Organs und die damit verbundene Schädigung der linken Niere und des linken Lungenunterlappens. Klinisch stumme Hodgkin-Infiltrate als Ausgangspunkt eines Rezidivs werden ebenfalls entfernt. Ein Hyperspleniesyndrom ist eine absolute Indikation für eine Splenektomie (40,45,67); nach Beseitigung der Zytopenie kann eine adäquate Chemotherapie eingeleitet werden. Noch umstritten ist die von einigen Autoren mitgeteilte erhöhte Toleranz gegenüber Chemo- oder Strahlentherapie nach Splenektomie (46,78).

Strum et al. (89) haben zuerst auf den Zusammenhang zwischen Leberbefall und lymphogranulomatösen Gefäßleinbrüchen in der Milz hingewiesen. Auch Fischer et al. (24) heben hervor, daß in ihrem Sektionsgut ein Leberbefall stets dann nachzuweisen war, wenn Hodgkin-Granulome in eine Milzvene eingebrochen waren. Die hämatogene Aussaat aus der Milz dürfte also Ursache der Organmanifestationen sein. Dadurch kommt der Splenektomie eine prophylaktische Bedeutung zu. Die explorative Laparotomie bietet zusätzlich die Möglichkeit, operationsbedürftige Begleiterkrankungen, wie z.B. Ulcus ventriculi oder duodeni zu behandeln. Bei jungen Frauen können die Ovarien durch bilaterale Oophoropexie aus dem geplanten Bestrahlungsfeld verlagert werden, so daß ihre endokrine Funktion erhalten bleibt (1,22,67).

Die Kritik an der explorativen Laparotomie mit Splenektomie hat sich an zwei Fragekomplexen entzündet. Es geht dabei einmal um das Operationsrisiko, zum anderen um immunologische Probleme nach Exstirpation der Milz. Die Letalität des Eingriffs wird in der Literatur übereinstimmend mit unter 1 % angegeben (23,38,45,79,84,86). Postoperative Komplikationen kommen in unterschiedlicher Häufigkeit vor, die Angaben schwanken zwischen 4 und über 10 % (1,27,48,71,84). Fischer und Preiss (22,23) haben dagegen bei 185 Laparotomien mit Splenektomie weder postoperative

Komplikationen noch letale Verläufe gesehen. Bei den 95 Laparotomien, über die hier berichtet wird, traten ebenfalls keine intra- oder postoperativen Komplikationen auf.

Ein erhöhtes Thromboserisiko infolge Thrombozytose läßt sich nach der Splenektomie durch eine prophylaktische Antikoagulation vermeiden (1, 22, 45, 66). Die Verzögerung des Behandlungsbeginns durch den operativen Eingriff beträgt etwa 1 Monat, doch der Gewinn an diagnostischer Information wiegt diesen Zeitverlust wieder auf. Bei lebensbedrohlichen Komplikationen ist die diagnostische Laparotomie zurückzustellen, bis die eingeleitete Therapie den Eingriff ermöglicht (45, 66, 86).

Ein weiteres Risiko stellt die erhöhte Infektanfälligkeit nach Splenektomie dar. Hierzu gibt es in der Literatur sehr widersprüchliche Aussagen (9, 11, 27, 44, 67). Besonders Begemann (2, 3, 4) und Royster et al. (78) lehnen die Routinesplenektomie ab, solange der Pathomechanismus der Lymphogranulomatose und die sich als Folge der Milzexstirpation ergebenden immunologischen Probleme noch nicht hinreichend abgeklärt sind.

Zusammenfassend überwiegen die Vorteile der explorativen Laparotomie mit Splenektomie, zumindest in den klinischen Stadien I bis III A durch die genauere Stadienerkennung und die sich daraus ergebenden therapeutischen Konsequenzen. Die klinischen Stadien III B und IV sollten dagegen als Kontraindikation für diesen Eingriff gelten, da hier keine für die Therapieplanung verwertbaren Informationen zu erwarten sind. Hier bietet sich die Laparoskopie mit ihrem ungleich geringeren Risiko als Ersatz an. Weitere Kontraindikationen sind ein erhöhtes Operationsrisiko und die absolute Indikation für eine sofortige Therapie infolge lebensbedrohlicher Komplikationen. Bei jedem Patienten ist die Indikation zur explorativen Laparotomie und Splenektomie also gesondert zu stellen.

Da es sich bei der Lymphogranulomatose um eine Erkrankung mit deutlicher Progredienz handelt, ergibt sich die Notwendigkeit einer Verlaufskontrolle durch eine geeignete Untersuchungsmethode. Auch das Ansprechen auf die eingeleitete Chemo- oder Strahlentherapie muß überwacht werden können. Für das Stadium der Remission ist es notwendig, Rezidive rasch und zuverlässig erkennen zu können. Die explorative Laparotomie gibt nur ein Momentanbild von der Ausbreitung der Lymphogranulomatose wieder, ihr Einsatz zur Verlaufskontrolle ist wegen des operativen Risikos nicht angebracht. Wesentlich ungefährlicher, in der Aussagekraft aber sehr zuverlässig, ist für diese Fälle die Lymphographie mit Spätaufnahmen.

Die Verwendung öli-ger Kontrastmittel mit ihrer Speicherung im Maschenwerk der Retikulumzellen hat die Beurteilung der Lymphknoten im Adenogramm möglich gemacht. Aus diesen Lymphknoten wird das Kontrastmittel unterschiedlich rasch entfernt, wobei Phagozytose und mechanische Hindernisse in den efferenten Lymphgefäßen als limitierende Faktoren auftreten (6,77,96). Die Persistenz des Kontrastmittels beträgt 6 bis 12 Monate bei abnehmender Kontrastierung infolge der Phagozytose. Es genügen noch relativ geringe Kontrastmittelmengen zur Beurteilung der Lymphknotengröße bzw. -struktur. In Ausnahmefällen kann das Kontrastmittel zwar schon nach einem Monat vollständig abgeflossen sein, es sind aber auch Extremfälle mit einer Speicherung von mehr als 24 Monaten beschrieben, in denen eine Beurteilung der Lymphknoten noch möglich war (77,80,85).

Zur Verlaufskontrolle werden in einmonatigen Abständen Röntgenaufnahmen der kontrastmittelgefüllten Lymphknoten angefertigt. Sie werden auf Größenzunahme oder pathologische Speicherstrukturen untersucht. Diese Methode eignet sich besonders für diejenigen Fälle, bei denen sowohl die klinischen Untersuchungen als auch die explorative Laparotomie

keinen Anhalt für einen infradiaphragmalen Lymphogranulomatosebefall ergaben. Falsch-negative Diagnosen nach der Laparotomie konnten mit dieser Methode bei über 20 % der untersuchten Patienten aufgedeckt werden (8,32,50,98).

Nach Strahlen- oder Chemotherapie kommt es zu einer deutlichen Verkleinerung der Lymphknoten (6,95,97). Neben der Kontrolle des Therapieerfolges dienen die Spätaufnahmen hier aber auch der frühzeitigen Erkennung eines Rezidivs. Zahlreiche Autoren weisen auf die Gefahr eines abdominellen Rezidivs - oft schon innerhalb eines Jahres - hin (6,13,15, 25,50,55,80). Eine sofort eingeleitete Therapie der betroffenen Lymphknotenstationen verlängert die Überlebenszeit dieser Patienten entscheidend.

Nach vollständigem Abfluß des Kontrastmittels ist eine erneute Lymphographie, eventuell sogar eine Drittlumphographie, möglich. Damit lassen sich die Zeiträume der Kontrollen für die oben angegebenen Indikationen erheblich verlängern (16,35,85). Die Ergebnisse der in dieser Arbeit referierten Spätaufnahmen und Relymphographien korrelieren gut mit diesen Literaturangaben. Technische oder interpretatorische Probleme traten dabei nicht auf.

Die Lymphographie ist nicht frei von Nebenwirkungen. Zunächst ist bei der Patentblau-Violett-Injektion in etwa 0,5 % der Fälle mit allergischen Lokal- oder Allgemeinsymptomen zu rechnen, die jedoch meist leicht zu beherrschen sind (33,42). Nach Verabreichung von Lipiodol-Ultrafluid kann es ebenfalls zu lokalen Komplikationen kommen, wie z.B. Lymphangitis, Lymphfistel, verzögerte Wundheilung (33,56). Außerdem kommt es zu Öl-Mikroembolien der Lunge (33,94), die mit einer klinischen Symptomatik einhergehen können und dann als Lipiodol-Pneumonie bezeichnet werden (33,87). Nur in Einzelfällen kommt es infolge dieser Mikroembolien zu schweren kardio-pulmonalen Störungen bis hin zum Rechts-

herzversagen, die mit 0,4 % aller Nebenwirkungen aber eine ausgesprochene Seltenheit darstellen (33,87,94). Patienten mit Lungenfunktionsstörungen und pulmonaler Hypertension sollten jedoch nur in Ausnahmefällen lymphographiert werden (33,56). Bei den 95 Patienten dieser Arbeit kam es zu keinen ernststen Komplikationen, die Rate der Nebenwirkungen infolge der Lymphographie lag unter 10 %.

Bei einer Nutzen-Risiko-Analyse Überwiegen bei weitem die Vorteile der Lymphographie. Es handelt sich um eine technisch leicht durchzuführende Methode mit hohem Aussagewert. Berücksichtigt man die topographisch-anatomischen Verhältnisse, so ist in Kombination mit der explorativen Laparotomie und Splenektomie eine zuverlässige Stadieneinteilung der Lymphogranulomatose und damit eine optimale Therapieplanung möglich. Unklare Befunde, Rezidive bei in Remission befindlichen Patienten und Auswirkungen der eingeleiteten Therapie lassen sich durch Spätaufnahmen bzw. Relymphographie kontrollieren. Dies ist über einen längeren Zeitraum und ohne großen Aufwand möglich.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über 95 ausgewählte Patienten mit histologisch gesicherter Lymphogranulomatose berichtet, bei denen eine beidseitige Lymphographie zum Ausschluß eines retroperitonealen Hodgkinbefalls durchgeführt worden war. Bei diesen Patienten wurde anschließend eine explorative Laparotomie mit Splenektomie durchgeführt und dabei entnommenes Gewebematerial (Milz, Lebergewebe und Lymphknoten aus Milzhilus, Leberpforte, Mesenterium und der paraaortalen Lymphknotengruppe) histologisch untersucht.

Es wurden nur Patienten in die Arbeit aufgenommen, bei denen die Lymphographie einwandfrei gelang und gut zu beurteilen war. Wenn aus technischen Gründen einzelne Gewebeentnahmen unterblieben oder bei der histologischen Untersuchung sich Lymphknoten als Fettgewebe erwiesen, wurden diese Patienten ebenfalls nicht berücksichtigt.

Bei der Altersverteilung überwog der Anteil der 20 - 40 jährigen gegenüber den jüngeren und älteren Patienten. Männer waren häufiger erkrankt als Frauen, und zwar im Verhältnis 1,27 : 1. Von den histologischen Subtypen des M. Hodgkin waren Noduläre Sklerose und der gemischtzellige Typ mit 40,0 bzw. 42,1 % nahezu gleich häufig, vom lymphozytenreichen Typ waren 10,5 % der Patienten befallen, vom lymphozytenarmen Typ 7,4 %. Geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Verteilung der histologischen Unterformen bestanden nicht.

Die Erstbeurteilung der Lymphographien wurde durch drei Untersucher unabhängig voneinander überprüft und dann eine abschließende Gesamtbeurteilung erstellt. Aufgrund der für die Lymphogranulomatose typischen Veränderungen im Lymphangio- und Lymphadenogramm ergab sich ein hohes Maß an Übereinstimmung bei der Interpretation der Befunde. Lediglich bei 13,7 % der Lymphographien differierten die Beurteilungen bei mehr als einem Untersucher.

Bei 36,8 % der Patienten mußte das klinische Stadium nach der Lymphographie heraufgesetzt werden, nachdem sich Hinweise auf einen retroperitonealen Hodgkinbefall ergeben hatten. Die Aussagekraft der Lymphographie wurde anhand der histologischen Untersuchung der bei der explorativen Laparotomie entnommenen Lymphknoten überprüft. Bei 86,3 % der Patienten stimmten lymphographische und histologische Diagnose überein.

46 Patienten hatten einen Lymphogranulomatosebefall der Milz (48,4 %). Von diesen Organen wirkten 27 bei der makroskopischen Beurteilung frei von Hodgkin-Granulomen. Histologischer Subtyp und Milzgewicht ließen keinen Rückschluß auf einen Milzbefall zu. Die Splenektomie erwies sich als diagnostische Maßnahme in ihrer Aussagekraft als unübertroffen. Bei 5 Laparotomien fand sich ein Leberbefall. Alle 5 Patienten hatten Allgemeinsymptome, auch die Milz war stets lymphogranulomatös verändert.

Das Ergebnis der explorativen Laparotomie mit Splenektomie führte bei 19 Patienten (20 %) zu einer Stadienerhöhung, bei 4 Patienten zu einer Stadienerniedrigung (4,2 %). Die Aussagekraft der explorativen Laparotomie ist aber dadurch eingeschränkt, daß es sich um eine einmalige diagnostische Maßnahme mit relativ hoher Versagerquote handelt (nach Literaturangaben bis zu 20 %).

Zur Verlaufskontrolle bei unklaren Befunden und zur Überprüfung der eingeleiteten Therapie kann die Lymphographie eingesetzt werden. Bei 60 Patienten wurden 86 Lymphographie-Spätaufnahmen angefertigt. In 6 Fällen konnte eine Progredienz der Erkrankung festgestellt werden, auf 16 Aufnahmen war eine Befundbesserung nach Therapie zu erkennen.

Bei 7 Patienten wurde zur weiteren Verlaufskontrolle eine Relymphographie durchgeführt (12 - 64 Monate nach Erstlymphographie). Dabei konnte in einem Fall eine Remission nach ⁶⁰Co-Strahlentherapie nachgewiesen werden. Bei 2 Patienten wurde eine retroperitoneale Lymphogranulomatose nach vorher unauffälliger Lymphknotenhistologie bei

der explorativen Laparotomie diagnostiziert. In einem Fall fand sich ein Rezidiv nach Remission unter Chemotherapie.

Bei der explorativen Laparotomie kam es zu keinen den stationären Aufenthalt verlängernden Komplikationen. Bei der Lymphographie lag die Nebenwirkungsrate unter 10 %, ernsthafte Komplikationen waren nicht zu verzeichnen.

Unter Berücksichtigung der topographisch-anatomischen Verhältnisse ist die Lymphographie die Untersuchungsmethode der Wahl, die bezüglich der Stadieneinteilung und der Verlaufskontrolle die größtmögliche Aussagekraft hinsichtlich der Feststellung eines retroperitonealen Lymphogranulomatosebefalls bei relativ geringer Komplikationsrate besitzt.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. Aigner, K., J. Dobroschke, K. Schwemmler: Splenektomie bei malignen Lymphomen aus chirurgischer Sicht.
Klinikerzt 7(1978), 888
2. Baldetorp, L., T. Landberg, G. Svahn-Tapper: Clinical course after mantle treatment of laparotomized patients with Hodgkin's disease.
Acta radiologica 15(1976), 193
3. Begemann, H.: Die Splenektomie bei Lymphogranulomatose-(Hodgkin-) Kranken.
Medizin. Klinik 70(1975), 591
4. Begemann, H., H. Thiel: Zur Frage der Splenektomie bei der Lymphogranulomatose (Morbus Hodgkin). Pathophysiologische und klinische Gesichtspunkte.
Klinikerzt 7(1978), 714
5. Begemann, H., U. Fink, H. Thiel: Kritische Anmerkungen zur Therapie der Lymphogranulomatose (Lgr).
In: A. Stacher, P. Höcker(Hrsg.): Lymphknotentumoren. Pathophysiologie, Klinik und Therapie. Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore 1979, 305 S.
6. Beltz, L., P. Thurn: Zur Verlaufskontrolle des Lymphadenogramms bei retroperitonealen Lymphknotentumoren.
Fortschr. Röntgenstr. 104(1966), 1
7. Blandow, K.: Lymphographie bei malignen Lymphomen.
Radiobiol. Radiother. 11(1970), 723
8. Blandow, K., A. Roth, R. Richter, S. Nelius: Häufigkeit und Lokalisation des retroperitonealen Lymphknotenbefalls bei Lymphogranulomatose.
Radiobiol. Radiother. 11(1970), 105

9. Blume, K. G., G. W. Löhr, H. Arnold, J. Slanina, J. Schettler:
Indikation der Splenektomie bei hämatologischen
Erkrankungen.
Dtsch. med. Wschr. 103(1978), 50
10. Bode, A.: Lymphographie bei Kindern.
Fortschr. Röntgenstr. 123(1975), 168
11. Bruntsch, U., F. Beersick, F. W. Eigler, R. Grub, H. van Lessen,
G.-W. Löhr, K. Musshoff, C. G. Schmidt, J. Slanina:
Primäre und sekundäre Splenektomie bei Lymphogranulo-
matose.
Dtsch. med. Wschr. 102(1977), 1799
12. Carbone, P. P., H. S. Kaplan, K. Musshoff, D. W. Smithers,
M. Tubiana: Report on the committee on Hodgkin's
disease staging classification.
Cancer Res. 31(1971), 1860
13. Castellino, R. A.: Lymphographic-histologic correlations in
patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's
lymphoma undergoing staging laparotomy.
Lymphology 7(1974), 153
14. Castellino, R. A., M. Billingham, R. F. Dorfman: Lymphographic
accuracy in Hodgkin's disease and malignant lymphoma
with a note on the "reactive" lymph node as a case of
most false-positive lymphograms.
Invest. Radiol. 9(1974), 155
15. Castellino, R. A., N. Blank, J. R. Cassidy, H. S. Kaplan:
Roentgenologic aspects of Hodgkin's disease. II. Role
of routine radiographs in detecting initial relapse.
Cancer 31(1973), 316
16. Castellino, R. A., Z. Fuks, N. Blank, H. S. Kaplan:
Roentgenologic aspects of Hodgkin's disease:
Repeat lymphangiography.
Radiology 109(1973), 53

17. Clouse, M. E., J. Hallgrimsson, D. E. Wenlund: Complications following lymphography with particular reference to pulmonary oil embolization.
Amer. J. Roentgenol. 96(1966), 972
18. Czembirek, H., E. Neumann, J. Haydl, L. Howanietz, C. Jantsch, F. Pantucek, H. Pokieser: Angiographie, Szintigraphie und Ultraschall zum Nachweis von Milz- oder Leberbefall bei M. Hodgkin.
Fortschr. Röntgenstr. 123(1975), 403
19. Di Bella, N. J., J. Blom, R. G. Slawson: Splenectomy and hematologic tolerance to irradiation in Hodgkin's disease.
Radiology 107(1973), 195
20. Dolan, P. A.: Lymphography. Complications encountered in 522 examinations.
Radiology 86(1966), 876
21. Enright, L. P., H. W. Trueblood, T. S. Nelson: The surgical diagnosis of abdominal Hodgkin's disease.
Surg. Gynec. Obstet. 130(1970), 853
22. Fischer, J., J. Preiss: Staging maligner Lymphome.
Klinikerzt 7(1978), 708
23. Fischer, J., J. Preiss: Staging von malignen Lymphomen.
In: A. Stacher, P. Hölcker(Hrsg.): Lymphknotentumoren. Pathophysiologie, Klinik und Therapie. Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore 1979, 305 S.
24. Fischer, M., P. S. Mitrou, K. Hübner, H. Hauck, K. A. Lennert: Die Splenektomie bei Morbus Hodgkin.
Dtsch. med. Wschr. 99(1974), 1402
25. Fuchs, W. A.: Die Lymphographie beim M. Hodgkin. Eine aktuelle Stellungnahme.
Radiol. clin. biol. 42(1973), 272

26. Fuchs, W. A., J. W. Davidson, H. W. Fischer: Lymphography in cancer. Recent results in cancer research Bd. 23.
Springer Verlag, New York-Berlin-Heidelberg 1969, 273 S.
27. Fülle, H. H., W. Pribilla: Explorative Laparotomie und Splenektomie bei Lymphogranulomatose.
Schweiz. med. Wschr. 104(1974), 413
28. Gerhartz, H., D. Schneider, J. Oertel, R. Wirthmüller:
Schwierigkeiten der Frühdiagnostik maligner Lymphome.
In: A. Stacher, P. Höcker(Hrsg.): Lymphknotentumoren.
Pathophysiologie, Klinik und Therapie. Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore 1979, 305 S.
29. Gerteis, W., H. Greuel: Kontrastmittelembolie der Lunge bei Lymphographie.
Fortschr. Röntgenstr. 106(1967), 361
30. Glatstein, E., J. M. Guernsey, S. A. Rosenberg, H. S. Kaplan:
The value of laparotomy and splenectomy in the staging of Hodgkin's disease.
Cancer 24(1969), 709
31. Glatstein, E., H. W. Trueblood, L. P. Enright, S. A. Rosenberg, H. S. Kaplan: Surgical aspects of abdominal involvement in unselected patients with Hodgkin's disease.
Radiology 97(1970), 425
32. Glees, J. P., J. C. Gazet, J. S. MacDonald, M. J. Peckham: The accuracy of lymphography in Hodgkin's disease.
Clin. Radiol. 25(1974), 5
33. Gregl, A.: Lymphographie. Indikationen und Ergebnisse.
Internist. Prax. 14(1974), 389
34. Gregl, A., M. Eydt, E. Fernandez-Redo, U. Krack, D. Yu:
Lipiodol-Embolie nach Lymphographie.
Fortschr. Röntgenstr. 109(1970), 575

35. Gregl, A., J. Kienle, M. Eydt: Second- and third-look lymphography. Its diagnostic and therapeutic value.
Radiology 95(1970), 149
36. Härtl, M., V. Taenzer: Die Wertigkeit des Lymphographiebefundes beim Lymphogranuloma malignum Hodgkin.
Strahlentherapie 142(1971), 286
37. Hartweg, H., M. Elke: Indikationen, Durchführung und Informationsgehalt der Lymphographie.
Schweiz. med. Wschr. 101(1971), 52
38. Hartwich, G., R. v. Roemeling, B. Neidhardt: Wie gefährlich ist die Splenektomie beim Morbus Hodgkin?
In: A. Stacher, P. Höcker(Hrsg.): Lymphknotentumoren. Pathophysiologie, Klinik und Therapie. Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore 1979, 305 S.
39. Hass, A. C., S. F. Brunk, H. P. Gulesserian, R. L. Girler: The value of exploratory laparotomy in malignant lymphoma.
Radiology 101(1971), 157
40. Hellriegel, K. P.: Klinische Diagnostik und Stadieneinteilung der malignen Lymphome.
Med. Welt 29(1978), 1556
41. Hering, K., Ch. H. Will, L. Bachmann: Explorative Laparotomie mit Splenektomie bei malignen Lymphomen.
Strahlentherapie 154(1978), 253
42. Hietala, S.-O., J. I. Hirsch, H. F. Faunce: Allergic reaction to Patent Blue Violet during lymphography.
Lymphology 10(1977), 158
43. Höffken, K., C. G. Schmidt: Laparoskopie bei Morbus Hodgkin.
Dtsch. med. Wschr. 101(1976), 814
44. Huhn, D., H. G. Heinze, Ch. Steidle: Diagnose und Therapie bei Morbus Hodgkin.
In: H. Ehrhart(Hrsg.): Internistische Tumorthherapie. J. F. Lehmanns Verlag, München 1975, 275 S.

45. Huhn, D., W. Wilmanns: M. Hodgkin. Ergebnisse der Diagnostik und Therapie.
Klin. Wochenschr. 57(1979), 371
46. Ihde, D. C., V. T. de Vita, G. P. Canellos, R. C. Young: Effect of splenectomy on tolerance to combination chemotherapy in patients with lymphomas.
Blood 47(1976), 211
47. Jelliffe, A. M., Y. L. Millett, J. A. P. Marston, M. H. Bennett, G. Farrer-Brown, B. Kendall, D. H. Keeling: Laparotomy and splenectomy as routine in investigations in the staging of Hodgkin's disease before treatment.
Clin. Radiol. 21(1970), 439
48. Jungi, W. F., R. Rüdert, H. J. Senn, M. Stanisic, R. Amgwerd: Die Rolle der Splenektomie im Rahmen der Stadienabklärung bei malignen Lymphomen.
Schweiz. med. Wschr. 104(1974), 1394
49. Kademian, M. T., G. Wirtanen: Accuracy of bipedal lymphography in Hodgkin's disease.
Amer. J. Roentgenol. 129(1977), 1041
50. Kadin, M. E., E. Glatstein, R. F. Dorfman: Clinicopathological studies in 117 untreated patients subjected to laparotomy for the staging of Hodgkin's disease.
Cancer 27(1971), 1277
51. Kadin, M. E., R. W. Thompson: Lymphangiography: Its practical value in surgically staged patients with Hodgkin's disease.
West. J. Med. 120(1974), 193
52. Kaiserling, E.: Klassifikation der Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome.
Klinikerarzt 7(1978), 689

53. Kaplan, H. S., R. F. Dorfman, T. S. Nelsen, S. A. Rosenberg:
 Staging laparotomy and splenectomy in Hodgkin's disease.
 Analysis of indications and patterns of involvement in
 285 consecutive unselected cases.
 In: K. Musshoff(Hrsg.): Diagnosis and therapy of malignant lymphoma. Recent results in cancer research Bd. 46.
 Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1974, 251 S.
54. Kinmonth, J. B.: Lymphangiography in man: Method of outlining
 lymphatic trunks at operation.
 Clin. Sc. 11(1952), 13
55. Knapp, W. T., J. F. Fayos: Lymphomas: Initial reactivation.
 Radiology 117(1975), 695
56. Kröpelin, K. L., L. Baumeister, D. Frey, W. Wanner: Alterations
 in pulmonary diffusion capacity after lymphangiography.
 In: K. Musshoff(Hrsg.): Diagnosis and therapy of malignant lymphoma. Recent results in cancer research Bd. 46.
 Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1974, 251 S.
57. Kubik, S.: The anatomy of lymphatic system.
 In: K. Musshoff(Hrsg.): Diagnosis and therapy of malignant lymphoma. Recent results in cancer research Bd. 46.
 Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1974, 251 S.
58. Lameer, C.: Lymphography in the intensive radiological treatment of Hodgkin's disease.
 Radiol. Clin. 38(1969), 61
59. Lee, Y. T. N., C. Say, J. M. Hohri, J. S. Spratt: Clinical courses
 of Hodgkin's disease and other malignant lymphomas.
 Amer. J. Roentgenol. 117(1973), 19
60. Luning, M., A. Stargardt, L. Abet: Studie zur diagnostischen
 Treffsicherheit der Lymphographie.
 Fortschr. Röntgenstr. 130(1979), 95
61. Lukes, R. J., J. G. Butler: The pathology and nomenclature of
 Hodgkin's disease.
 Cancer Res. 26(1966), 1063

62. Lukes, R. J., L. F. Craver, Th. C. Hall, H. Rapoport, Ph. Ruben:
Report of the nomenclature committee.
Cancer Res. 26(1966), 1311
63. Mappes, G., J. Fischer: Erfahrungen mit der Splenektomie bei
Blutkrankheiten.
Dtsch. med. Wschr. 94(1969), 584
64. Musshoff, K., P. Kalkoff, K. H. Strickstroock, A. Böhmert, W. Mager,
D. Merten: Zur Strahlenbehandlung der Hodgkinschen
Erkrankung.
Strahlentherapie 141(1971), 381
65. Musshoff, K., I. Staib, W. Oehlert, Ch. Pauli-Beisel, G.-W. Lühr,
J. Slanina, D. Böttcher: Primäre und sekundäre Laparotomie
mit Splenektomie bei Patienten mit Morbus Hodgkin.
Klin. Wschr. 52(1974), 24
66. Neidhardt, B., G. Hartwich, K. Schwemme, P. Hermanek, G. Seiler:
Explorative Laparotomie und Splenektomie bei Lympho-
granulomatose.
Dtsch. med. Wschr. 100(1975), 1487
67. Neidhardt, B., G. Hartwich: Aggressives "Staging" maligner Lymphome:
Pro und Contra.
Dtsch. med. Wschr. 103(1978), 951
68. Noltenius, P., W. Prescher: Zur Morphologie der histologischen
Unterformen des Morbus Hodgkin.
Med. Klin. 72(1977), 1579
69. Oertel, J.: Klinische Symptomatik der Lymphogranulomatose.
In: A. Stacher, P. Höcker(Hrsg.): Lymphknotentumoren.
Pathophysiologie, Klinik und Therapie. Urban & Schwarzen-
berg, München-Wien-Baltimore 1979, 305 S.
70. Paglia, M. A., M. J. Lache, R. E. L. Hertz, W. Geller, R. C. Walson,
J. L. Lewis, L. Z. Nisce, Ph. H. Lieberman: Surgical
aspects and results of laparotomy in Hodgkin's disease.
Amer. J. Roentgenol. 117(1973), 12

71. Prosnitz, L. R., S. B. Nuland, M. M. Kligerman: Role of laparotomy and splenectomy in the management of Hodgkin's disease. *Cancer* 29(1972), 44
72. Rastetter, J.: Indikationen zur Splenektomie aus internistischer Sicht. *Internist. Prax.* 11(1971), 29
73. Redman, H. C., E. Glatstein, R. A. Castellino, W. A. Federal: Computed tomography as an adjunct in the staging of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. *Radiology* 124(1977), 381
74. Rosenberg, S. A.: Report of the committee on the staging of Hodgkin's disease. *Cancer Res.* 26(1966), 1310
75. Rosenberg, S. A.: Critique of value of laparotomy and splenectomy in evaluation of patients with Hodgkin's disease. *Cancer Res.* 31(1971), 1737
76. Rosenberg, S. A., M. Boiron, V. T. de Vita, R. F. Johnson, B. J. Lee, J. E. Ultman, M. Viamonte: Report of the committee on Hodgkin's disease staging procedures. *Cancer Res.* 31(1971), 1862
77. Roxin, T., S. Leahu, H. Bujar: Die Persistenzdauer des Röntgenkontrastmittels in den Lymphknoten als prognostisches Kriterium des Morbus Hodgkin. *Fortschr. Röntgenstr.* 126(1977), 567
78. Royster, R. L., J. A. Wassum, E. R. King: An evaluation of the effects of splenectomy in Hodgkin's disease in patients undergoing extended field or total lymph node irradiation. *Amer. J. Roentgenol.* 120(1974), 521
79. Rudt, R. C., W. F. Jungi, H. J. Senn, M. Stanisic, R. Amgwerd: Bedeutung der diagnostischen Laparotomie bei Patienten mit malignen Lymphomen. *Schweiz. med. Wschr.* 106(1976), 225

80. Sauer, R., M. Elke: Der Kontrastmittelgehalt retroperitonealer Lymphknoten nach Lymphographie und seine Beeinflussung durch Lymphknoten-Pathologie, Strahlentherapie und Kontrastmittelmenge.
Fortschr. Röntgenstr. 122(1975), 10
81. Schellinger, D., W. E. Miller, E. G. Harrison, J. M. Kiely: Lymphographic patterns of the subtypes of malignant lymphoma, including Hodgkin's disease.
Radiology 111(1974), 257
82. Smithers, D. W.: Factors influencing survival in patients with Hodgkin's disease.
Clin. Radiol. 20(1969), 124
83. Stadler, H.-W., W. Rödl: Computertomographische Diagnostik abdomineller Lymphknotenerkrankungen.
Klinikerarzt 8(1979), 608
84. Staib, I., D. Kaiser: Laparotomie und Splenektomie bei Lymphogranulomatose. Probleme und Ergebnisse.
Internist 15(1974), 79
85. Steiner, R. M., G. S. Harell, E. Glatstein, L. Wexler: Repeat lymphangiography in Hodgkin's disease.
Radiology 97(1970), 613
86. Stobbe, H., R. Ihle: Zwischenbericht über 346 durchgeführte Laparotomien mit Splenektomie bei Lymphogranulomatose.
In: A. Stacher, P. Höcker(Hrsg.): Lymphknotentumoren. Pathophysiologie, Klinik und Therapie. Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore 1979, 305 S.
87. Stögmann, W., F. Kammerhuber, H. Messner: Chemische Pneumonitis nach Lymphangiographie im Kindesalter.
Fortschr. Röntgenstr. 121(1974), 43

88. Strickstock, K. H., P. E. Peters, H. Weissleder: Lymphographic differential diagnosis in malignant lymphomas.
In: K. Musshoff(Hrsg.): Diagnosis and therapy of malignant lymphoma. Recent results in cancer research Bd. 46.
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1974, 251 S.
89. Strum, S. B., L. W. Allen, H. Rapaport: Vascular invasion in Hodgkin's disease. Its relationship to involvement of the spleen and other extranodal sites.
Cancer 28(1971), 1329
90. Taenzer, V.: Lymphknotenveränderungen bei der Lymphographie.
Dtsch. med. Wschr. 101(1976), 1360
91. Veronesi, U., P. Spinelli, G. Bonadonna, L. Gennari, L. Bajetta, G. Beretta, G. Tancini: Laparoscopy and laparotomy in staging Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma.
Amer. J. Roentgenol. 127(1976), 501
92. Viollier, A.-F., H. J. Senn: Kurative Aspekte der modernen Kombinationschemotherapie bei generalisierten malignen Lymphomen.
Schweiz. med. Wschr. 106(1976), 730
93. Weinreich, J.: Die Indikation zur Milzexstirpation bei hämatologischen Erkrankungen.
Dtsch. med. Wschr. 95(1970), 348
94. Weissleder, H.: Entwicklungstendenzen der Lymphographie.
Ärztl. Prax. 25(1973), 3385
95. Weissleder, H., A. Stops: Morbus Hodgkin: Eine Gegenüberstellung klinischer und lymphographischer Untersuchungsbefunde.
Fortschr. Röntgenstr. 106(1967), 169
96. Weissleder, H., P. E. Peters: Lymphographische Differentialdiagnose bei Lymphknotenerkrankungen.
Fortschr. Röntgenstr. 114(1971), 517

97. Weissleder, H., K. Blandow, R. Altmann, K. Röder, S. Wiljasalo:
Primäre maligne Lymphome.
In: M. LÜning, M. Wiljasalo, H. Weissleder(Hrsg.):
Lymphographie bei malignen Tumoren. Thieme Verlag,
Stuttgart 1976, 387 S.
98. Wiljasalo, S.: Follow-up and relympography in Hodgkin's disease.
Strahlentherapie 147(1974), 224
99. Wiljasalo, M., S. Wiljasalo: Röntgendiagnostik und Nachsorge-
untersuchung beim Morbus Hodgkin.
Strahlentherapie 148(1974), 62
100. Wirth, W.: Roentgen anatomy of the lymphatic system.
In: K. Musshoff(Hrsg.): Diagnosis and therapy of malign-
ant lymphoma. Recent results in cancer research Bd. 46.
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1974, 251 S.
101. Wolf, G., G. Canigiani: Der Aussagewert szintigraphischer und
radiologischer Untersuchungsmethoden im Rahmen der
Lymphknotendiagnostik maligner Lymphome.
Strahlentherapie 147(1974), 219
102. Zarembok, I., H. E. Ramsey, J. Sutherland, A. A. Serpick:
Laparotomy and splenectomy in the staging of untreated
patients with Hodgkin's disease.
Radiology 102(1972), 673
103. Zaunbauer, W., M. Haertel, W. A. Fuchs: Die diagnostische Zuver-
lässigkeit der Lymphangiographie beim Morbus Hodgkin.
Fortschr. Röntgenstr. 126(1977), 1

Herrn Prof. Dr. Hahn danke ich für die Überlassung des Themas und die stets gewährten Anregungen bei der Abfassung dieser Arbeit. Ebenso danke ich ihm sowie Frau Prof. Dr. Eißner und Herrn Prof. Dr. Hulse für die Nachbeurteilung der Lymphographien.

Am 21. Januar 1947 wurde ich als Sohn des Werkzeugmachers Heinrich GrÜninger und seiner Ehefrau Therese, geb. Treber, in Rüsselsheim am Main geboren.

Nach vierjähriger Volksschulzeit besuchte ich das Immanuel-Kant-Gymnasium in Rüsselsheim, wo ich am 16. Februar 1966 die Reifeprüfung bestand. Anschließend meldete ich mich für 2 Jahre freiwillig als Soldat auf Zeit zur Bundeswehr, wo ich in mehreren Standorten der 1. Gebirgsdivision diente.

Im Sommersemester 1968 immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Dort bestand ich am 27. März 1969 die naturwissenschaftliche und am 29. September 1970 die ärztliche Vorprüfung. Nach dem 1. klinischen Semester wechselte ich für das Sommersemester 1971 an die Christian-Albrechts-Universität Kiel über. Im Wintersemester 1971/72 immatrikulierte ich mich an der Ruprecht-Karl-Universität Heidelberg. Dort bestand ich am 28. Dezember 1973 die ärztliche Prüfung.

Vom 1. April bis 31. Juli 1974 war ich als Medizinalassistent an der Universitäts-Hautklinik Heidelberg tätig. Die Medizinalassistentenzeit beendete ich am Hospital zum Heiligen Geist in Boppard/Rhein. Dort war ich vom 1. August bis 30. November 1974 auf der Inneren Abteilung und vom 1. Dezember 1974 bis 31. März 1975 auf der Chirurgischen Abteilung beschäftigt. Am 2. April 1975 wurde mir vom Regierungspräsidium in Stuttgart die Approbation als Arzt erteilt.

Vom 1. April 1975 bis 31. Dezember 1976 war ich als Assistenzarzt auf der Chirurgischen Abteilung des Hospitals zum Heiligen Geist in Boppard tätig. Seit dem 1. Januar 1977 bin ich auf der Inneren Abteilung dieses Krankenhauses beschäftigt.

Am 17. Februar 1975 heiratete ich die Apothekerassistentin Alice Kummutat. Am 5. Januar 1979 wurde uns eine Tochter geboren.

Druck: Reinartz

Copier- und Offset-Center

Gaustraße 16, Telefon 061 31/9 36 70 + Kirschgarten 3, Telefon 061 31/9 62 02
6500 Mainz

